

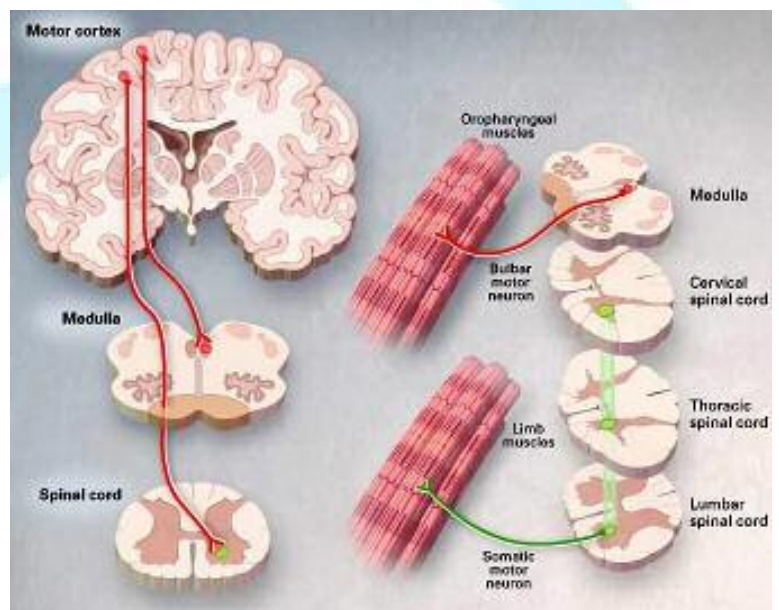
Sclerosi laterale amiotrofica familiare

(Rilevazione di mutazioni in SOD1, FUS, ANG e TDP43)

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una forma degenerativa che colpisce i motoneuroni spinali ed ha come conseguenza una progressiva inattivazione delle funzioni motorie. Una quota compresa tra il 10 ed il 15% dei casi di SLA è a carattere familiare (FALS). La prevalenza media della SLA è compresa tra 4 e 8 casi su 100 000 persone. Come è il caso di altre forme neurodegenerative, le forme sporadiche e quelle familiari hanno una sintomatologia sovrapponibile, ma divergono per l'età media di insorgenza. Questa è di 46 anni nelle forme di SLA familiare (la SLA sporadica si manifesta in genere dopo i 55 anni).

Il 20% delle forme familiari è legato a mutazioni nel gene SOD1, che codifica per la superossido dismutasi-1. La trasmissione ereditaria è **autosomica dominante**. Oltre alle mutazioni di SOD1 che, attraverso meccanismi ancora da chiarire, causano l'acquisizione di nuove funzioni aberranti (*gain-of-toxic function*), dati in letteratura suggeriscono che anche la sovraespressione di SOD1 può avere un effetto patogenetico. Pertanto, fenomeni di duplicazione genica possono risultare determinanti.

Oltre a SOD1, i principali geni implicati nella malattia sono **FUS**, **TDP43** e quello codificante per l' **angiogenina (ANG)**. *FUS* è una proteina che interagisce con gli acidi nucleici le cui funzioni non sono ancora state del tutto comprese. Tuttavia è probabile che agisca da regolatore dell'espressione genica. *TDP43* è un regolatore di splicing, coinvolto nella modulazione della trascrizione. L'angiogenina è un fattore implicato nell'angiogenesi espresso nei motoneuroni delle corna ventrali del midollo spinale. Il fattore viene upregolato dall'ipossia. Sue mutazioni missenso sono state trovate in pazienti SLA di provenienza irlandese, scozzese, italiana, francese e olandese.



Geni analizzati

- SOD1: comprende il 20% delle mutazioni alla base dei casi familiari di SLA. Le mutazioni sono distribuite su tutto il gene. Gran parte di esse è di tipo **dominante**.
- FUS (ALS6): rappresenta il 4% dei casi di FALS.
- TDP43 (ALS10) rappresenta il 1-4% dei casi di FALS.
- ANG (ALS9) rappresenta il 2,3% dei casi di FALS e oltre l' 1,2% dei casi sporadici.

Per tutti e 4 i geni, a causa dell' ampia distribuzione delle mutazioni, l'indagine prevede il sequenziamento completo. Nel caso di SOD1, il test comprende anche l'impiego della tecnica MLPA per la valutazione di fenomeni di duplicazione genica.

INDICAZIONI TEST Post-natale in soggetti con sintomatologia compatibile con SLA familiare ad insorgenza precoce (early onset; età media di insorgenza: 46 anni) parenti asintomatici di soggetti con MA familiare.

METODO ANALITICO PCR e sequenziamento diretto

CAMPIONE RICHIESTO Sangue, tampone orale

Bibliografia

Donkervoort S. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. Gene Reviews. updated 2009 Jul 28